



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TRIMBOW (asthme)* (béclométasone (dipropionate de)) (CT-19135) CHIESI
SAS Extension d'indication

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Le chef de projet pour la HAS.- Vous examinez cet après-midi la demande d'inscription de TRIMBOW, qui est une triple association fixe d'un corticostéroïde inhalé le dipropionate de béclométasone, d'un LABA, le fumarate formotérol dihydraté et d'un LAMA bromure de glycopyrronium en solution pour inhalation sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à dose moyenne et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente.

Ce dossier comporte deux demandes :

- une extension d'indication pour le dosage à 87 microgrammes, 5 microgrammes et 9 microgrammes, qui a déjà une indication dans la BPCO,
- une inscription pour le dosage à 172 microgrammes, 5 microgrammes et 9 microgrammes.

Pour information TRIMBOW a obtenu l'AMM dans l'asthme chez l'adulte le 14 janvier 2021.

A l'appui de cette demande, le laboratoire a déposé deux études de phase III réalisées chez des patients adultes avec un asthme non contrôlé. Ces deux études sont des études de supériorité versus une association fixe d'un CSI et d'un LABA. Les critères de jugement principaux étaient la variation de VEMS à 26 semaines et le taux d'exacerbation modérée à sévère à 52 semaines.

Monsieur Kouzan a fait un rapport et une présentation, il me semble.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je voulais d'abord vous rappeler un peu quelques notions concernant la prise en charge de l'asthme. C'est une maladie inflammatoire –le mot inflammatoire est important– réversible et qui évolue par fluctuations, avec différents facteurs déclenchants.

La morbidité est liée d'une part au fait qu'il y ait des exacerbations avec une dyspnée, un absentéisme, etc. Il peut y avoir des formes graves nécessitant une hospitalisation avec plus ou moins réanimation. Il peut y avoir des morts subites, et en particulier quand il y a eu un traitement exclusif par bêtamimétique sans corticothérapie associée. D'ailleurs, dans les années 80 et 90, il y avait eu un certain nombre de « polémiques », sur le fait que la VENTOLINE était nocive. En fait, ce n'était pas tellement une nocivité intrinsèque que le fait que si l'on ne traite que la fumée et pas le feu, à un certain moment, cela flambe.

L'autre morbidité, à part l'insuffisance respiratoire chronique des asthmes vieillissants qui est à l'autre bout du spectre temporel, c'est la corticothérapie et la iatrogénicité liée à la corticothérapie par voie générale, qui est parfois nécessaire dans les formes sévères.

L'asthme sévère touche à peu près 5 à 10 % de la population. C'est trois quarts des dépenses liées surtout aux hospitalisations. Le principe et les contraintes du traitement, c'est qu'il faut un traitement anti-inflammatoire. Ce traitement anti-inflammatoire, c'est le traitement de fond, en anglais, on appelle cela *controller*. Et il y a le traitement des symptômes, qui est en anglais s'appelle *reliever*. Il y a cette distinction à faire, ou à ne pas faire, je vais y revenir tout à l'heure. Cela touche une population plutôt jeune.

La compliance thérapeutique qui finalement est un peu comme toutes les maladies chroniques, je pense, est de 50 à 60 %. C'est-à-dire qu'il faut bien comprendre que la moitié de ce que l'on écrit sur l'ordonnance est réellement suivie.

L'autre contrainte majeure, je dirais même majeurissime, c'est qu'il faut qu'il y ait une bonne technique d'administration du traitement inhalé. L'éducation dans ce sens est très chronophage. Elle est la plupart du temps mal faite, d'une manière générale.

On dispose de trois familles : les bêtamimétiques, qui sont efficaces sur les symptômes, mais qui ne sont pas efficaces sur l'inflammation. La problématique du bêtamimétique seul, c'est que cela atténue les symptômes et qu'il y a une exacerbation grave à la clé s'il est utilisé tout seul. En ce qui concerne la durée d'action des bêtamimétiques, il y a ceux qui sont de courte durée d'action, par exemple, la terbutaline ou la VENTOLINE.

Il y a les bêtamimétiques de longue durée d'action que l'on appelle les LABA. Il y en a deux essentiellement. La différence majeure entre les deux, c'est que le formotérol a un délai d'action en cours, alors que le salmétérol a un délai d'action long. Le formotérol peut être également utilisé pour le traitement du symptôme de la crise. Les LABA ont une synergie avec les corticoïdes.

Les corticoïdes inhalés ont transformé le paysage de l'asthme dans les années 80. Par contre, la courbe dose-réponse est plutôt plate aux doses fortes. L'association CSI-LABA est efficace en traitement de fond. Elle est plus efficace que de monter la dose de corticoïdes seuls.

L'évolution majeure de ces dernières années, c'est que l'on s'est rendu compte qu'une stratégie que l'on appelle MART (il y a un an ou deux ans, cela s'appelait SMART, mais maintenant c'est MART) qui veut dire que l'on fait le traitement à la fois de fond et de la crise par la même association. Elle a été montrée très intéressante puisqu'elle diminue la fréquence des exacerbations de manière très importante. Elle est recommandée dans les guidelines GINA depuis 2019. Vous allez voir que maintenant c'est encore plus explicite. Vous allez le voir dans une ou deux diapositives.

Si l'on regarde simplement le carré en haut à gauche, c'est la fréquence des exacerbations, soit en traits pleins, la stratégie justement MART ou SMART. Les deux autres bras, c'était une stratégie où il n'y avait que la VENTOLINE en traitement de crise. On voit qu'il y a une différence très importante en ce qui concerne les exacerbations. Ceci était extrait de la

première publication en 2005. Depuis, il y a eu une foultitude d'études qui ont été résumées dans des méta-analyses.

En gros, si l'on regarde simplement le chiffre de réduction des exacerbations, il tourne autour de 20 à 30 % grosso modo. Tout cela, c'est résumé dans la guideline internationale. Celle qui vient de sortir GINA 21 sépare le traitement de la crise et du fond, selon la stratégie MART qui est cette partie en haut. C'est l'option 1 qui est préférentielle, de manière explicite dans les guidelines, sachant que l'on peut utiliser le « traitement à l'ancienne », c'est-à-dire simplement le traitement de la crise par la VENTOLINE seule. Toutes les autres options de traitement s'appliquent bien sûr à ces deux types de stratégie. L'option 1 est clairement préférentielle. La prise en charge nécessite de revoir le patient régulièrement, confirmer le diagnostic, surtout dans les asthmes sévères, vérifier la technique d'utilisation, etc.

Une fois que j'ai posé cela en introduction, on a à faire à un dispositif qui combine dans le même dispositif trois médicaments : un corticoïde inhalé, un LABA, c'est-à-dire un bêtamimétique de longue durée d'action et la « nouveauté », c'est l'adjonction d'un parasympholytique. Deux de ces modalités ont déjà été examinées par la commission de transparence.

La première, c'était l'adjonction du tiotropium seul en tant que médicament isolé. C'est-à-dire qu'on utilisait deux dispositifs l'un après l'autre. On l'avait vu vers 2015. On a vu récemment un autre dispositif trois en un qui s'appelle ENERZER. C'était un dossier mal développé dans lequel ils voulaient développer à la fois la bithérapie à deux doses et la trithérapie. Ils avaient été recalés au niveau de LUMIA avec une des doses. C'est un dossier qui est partiellement comparable.

Ici, on a un dossier dans lequel il y a deux grandes études, une étude à dose moyenne qui s'applique au palier IV et une étude avec une dose de corticoïdes inhalés forte qui s'applique au palier V. J'ai oublié de dire que dans le GINA, il y a cinq degrés de gravité de l'asthme. Les deux essais ont la même méthodologie en ce qui concerne les critères d'inclusion, qui sont corrects : ce sont des asthmatiques habituels (quand on dit habituels, c'est qu'ils sont non-fumeurs), ils ne sont pas très graves, ils sont un peu symptomatiques et ils ont eu au moins une exacerbation dans l'année précédente. Dans les deux essais, ils sont non contrôlés par bithérapie corticoïde LABA, dans l'un, c'est corticoïdes à moyenne dose, dans l'autre, c'est corticoïdes à forte dose.

La différence, c'est que dans l'étude forte dose, il y avait un troisième bras où il y avait l'adjonction, justement du tiotropium en libre et en ouvert, qui servait un peu de critères de sensibilité pour savoir si l'étude pouvait détecter des modifications.

Les *endpoints* primaires, c'était deux co-critères : l'un fonctionnel en ce qui concerne le VEMS à 26 semaines, et l'autre était la fréquence d'exacerbation à la fois moyenne et sévère au bout d'un an. Sachant qu'il y avait une kyrielle d'*endpoints* secondaire sur le plan clinique, en ce qui concerne les symptômes, le contrôle de l'asthme, etc.

Deux points importants. Le premier, c'est que dans ces deux essais, le traitement des crises ne se faisait que par sympathomimétique de courte durée d'action, seul. La stratégie MART n'était pas appliquée.

Le deuxième point intéressant, d'abord, c'était des patients qui n'étaient pas sous trithérapie avant. Parce qu'il y a des essais, par exemple en BPCO où des gens étaient sous trithérapie, et on les remet sous bithérapie pour les remettre après sous trithérapie de manière randomisée. Là, correctement, les gens étaient tous sous bithérapie, mais il y a eu un *running* de deux semaines où il y a eu la bithérapie standardisée, c'est-à-dire la bithérapie allait servir de bras de comparaison dans la suite de l'essai, qui était appliqué à tout le monde.

Je vous montre ici un résultat qui s'applique d'ailleurs pour l'autre essai, en ce qui concerne les principes. On a le résultat sur le VEMS, qui est l'un des premiers co-critères qui étaient évalués à la vingt-sixième semaine. Il y a deux phases dans cet essai. La première, en vert, c'est le fait que tous les patients ont eu une standardisation de la bithérapie pendant 15 jours.

Ce que l'on voit, c'est que sous cette standardisation, il y a une amélioration du VEMS de 140 millilitres. A la suite de cela, il y a la randomisation, au point zéro de ce graphique. Après, on voit une amélioration qui se poursuit, avec un différentiel qui apparaît et qui perdure plus ou moins. D'ailleurs, à 52 semaines, il est plus significatif dans cet essai. Le *co-endpoint* primaire fonctionnel, c'est à 26 semaines. C'est la différence entre l'amélioration par rapport au temps zéro sous tri, versus bithérapie. Ce différentiel est de 57 millilitres.

Mais ce différentiel doit être mis en perspective avec le fait que déjà, le simple fait de mettre de la bithérapie fait qu'il y avait une amélioration de +267 millilitres. Ce différentiel, c'est grosso modo 20 % de l'amélioration induite par la participation à l'étude. Quelle est la différence lorsque l'on participe à une étude ? C'est que la compliance devient excellente. Elle passe de 50 à 80 ou 90 %.

A côté de ce critère fonctionnel, il y avait l'autre critère qui était les exacerbations modérées et sévères à 52 semaines. Dans un des essais, il y a une diminution de 15 %, ce qui est significatif statistiquement. Dans l'autre, l'essai avec la dose forte, il y a une diminution de -12 %, mais qui n'est pas significative. Selon le plan statistique initial, toute la cascade ultérieure d'examen des autres critères hiérarchisés s'interrompt. Tout ce dont je vais vous parler après, normalement, les statisticiens et les méthodologistes doivent fermer leurs oreilles.

Une fois que l'on a dit cela comme pour les autres, essais d'adjonction de parasympatholytique, cela améliore un peu le VEMS, cela améliore un peu les exacerbations, mais cela n'a aucun effet sur le contrôle symptomatique de la maladie, que ce soit sur les critères de score qui s'appelle ACQ, ou sur le nombre de crises, sur la fréquence d'utilisation du traitement de crise. Il n'y a pas de différence.

Après, ils avaient prévu de regarder par-delà le *pooling* des exacerbations modérées plus sévères, seulement les exacerbations sévères. Ils avaient prévu de le regarder uniquement dans les deux études regroupées. On a un chiffre de -23 %.

Ils regardaient également, mais c'est une analyse post-doc, les exacerbations sévères en ce qui concerne l'étude doses fortes. La trithérapie diminue ces exacerbations sévères de -20 %. Par contre, le bras en ouvert qui existait dans cette étude doses fortes (c'était une étude à trois bras), la diminution des exacerbations est de -36 %.

Finalement, quand on compare avec ce que l'on a dans les autres dossiers, et en particulier avec le dossier qui avait été examiné en 2015, et également quand on regarde le contrôle interne qui avait été mis dans le dossier TRIMBOW pour les études de fortes doses, on peut dire en résumé que la variation du VEMS avec TRIMBOW est du même ordre de grandeur qu'avec le tiotropium, mais elle est petite. Elle est inférieure à la différence médicalement pertinente qui est grosso modo de 100 millilitres. Ici, c'est 73 millilitres. Ce n'est de toute façon qu'une fraction de l'amélioration constatée par la seule amélioration de la compliance. C'est de 73 millilitres versus 263 millilitres, en gros, c'est le quart ou le cinquième de l'amélioration induite par le fait de bien prendre sa bithérapie.

Il n'y a aucun effet sur le contrôle de la maladie. En ce qui concerne les exacerbations sévères, la taille des faits est plus petite. C'est vrai que lorsque l'on compare trans-dossier, c'est à peu près à -20 %. Mais lorsque l'on compare en intra-dossier, il y a une influence moindre de la trithérapie que nous sommes en train de discuter, par rapport à l'effet introduit par le tiotropium en ouvert.

Une fois que l'on a dit cela, à quel patient pourrait s'appliquer ce traitement ? Cela ne peut s'appliquer clairement que dans l'option 2, qui est l'option où l'on utilise comme traitement de la crise, que les bêtamimétiques isolés sans corticoïdes. Il est important de dire que dans cette option 2, on ne peut la faire que si l'on a une certitude robuste que la compliance du traitement corticoïde de fond, matin et soir, est bonne. Sinon, on court vers des ennuis. C'est une place réduite par rapport aux chalands des patients des paliers 4 et 5.

La dernière diapositive concerne la valorisation. La taille de l'effet de l'adjonction du parasympatholytique est modeste, à la fois sur le VEMS et sur les exacerbations. La place est limitée, comme je le disais sur la diapositive précédente.

En ce qui concerne le SMR, je commence par la dose forte. Je propose que le SMR soit modéré pour la dose forte, parce que l'effet sur les exacerbations était non significatif. En ce qui concerne la dose moyenne, le maintient-on important en l'alignant sur le tiotropium ? Ou dit-on que finalement, c'est modéré ? Je laisse la commission à sa discussion.

Le Docteur Lacoïn ne sera pas d'accord, mais je pense que la prescription initiale doit être réservée à un spécialiste, sinon, il va y avoir une telle pression commerciale que cela va être mis à tout le monde, d'autant plus à tort que déjà, on a l'option de mettre le tiotropium tout seul.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci. Il y a des questions, des commentaires de François.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Par rapport à la diapositive 15, j'avais un commentaire sur le fait que Serge, tu attribues l'amélioration à l'augmentation de compliance, j'imagine que tu parlais d'observance, surtout dans le domaine pulmonaire.

M. Kouzan, membre de la CT.- Oui.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Mais c'est aussi un élément qui est en général assez important dans le suivi initial des essais thérapeutiques comme cela, sur des critères qui a

priori ont servi à la sélection, c'est une régression à la moyenne. C'est-à-dire qu'il y a une amélioration du fait que l'on a sélectionné les patients plus ou moins sévères et qu'on a mis à tort des patients avec un certain niveau de sévérité dans ce groupe, alors qu'en fait, ils ne sont pas si sévères, cet équilibre se rétablit. Cela explique au moins en partie. On avait fait des analyses dans l'hypertension, c'était quasiment que cet effet de régression dans la moyenne qui expliquait cette amélioration. Là, il y a probablement un facteur observance, mais ensuite, la part de l'observance dans l'amélioration n'est pas déterminable ici. Il y a certainement de la régression de la moyenne. C'était un petit point.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Il y a une question de Valérie.

Mme Garnier, membre de la CT.- J'en ai plusieurs. Je vais essayer d'organiser ma pensée. Concernant les deux études, l'une c'était dose modérée en bithérapie versus dose modérée et des corticoïdes en trithérapie, et l'autre, c'était dose forte versus dose forte. N'y a-t-il pas eu une étape qui a été loupée là, ou peut-être ai-je une vision fautive, à partir du moment où quelqu'un, n'est pas équilibré en version modérée, corticostéroïdes sous LABA, de passer d'abord par une augmentation des corticostéroïdes, surtout s'il y a des exacerbations, avant de passer à une trithérapie ? C'était ma première question.

Deuxième question, pour la stratégie MART, se fait-elle plutôt avec des bithérapies où les corticostéroïdes sont à dose modérée ou peut-on l'envisager également si l'on a une bithérapie avec des doses de corticostéroïdes fortes. Dans ce cas, cela diminue l'intérêt de cette trithérapie fixe, puisque justement l'intérêt d'avoir une corticothérapie forte en bithérapie à laquelle on pourrait associer du tiotropium à la demande, s'il le faut, cette possibilité n'est plus présente. Je ne sais pas si j'ai bien organisé mes questions.

M. Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait. La première question est excellente parce que c'est un des points qui avait été souligné lors de l'examen du dossier par la Commission européenne, par l'EMA. C'est vrai que quand on a quelqu'un sous dose moyenne qui fait encore des crises, la première étape, ce n'est pas d'ajouter un parasympholytique, c'est de monter la corticothérapie inhalée. Ceci dit, ce n'est pas non plus interdit, mais c'est une remarque tout à fait pertinente.

La deuxième question, c'était la dose du corticoïde dans la stratégie MART. La dose de corticoïdes dans la stratégie MART fait toujours appel à la dose moyenne. C'est une association CSI- LABA à dose moyenne.

Mme Garnier, membre de la CT.- OK. Merci.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sylvie, un commentaire.

Mme Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste noter le fait que de temps en temps, les méthodologies et statisticiens, on nous appelle à la rescousse, et sinon, on nous demande de fermer de nos oreilles. Cela m'a amusé.

M. Kouzan, membre de la CT.- C'était une plaisanterie.

Mme Chevret, membre de la CT.- Oui, moi aussi. C'est pour cela que j'ai ri.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce sont des plaisanteries signifiantes. Bernard Guillot.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, merci. Je suis toujours perplexe. J'ai déjà posé la question précédemment, mais on s'est affranchi pour le diabète de l'HbA1C, et je crois que l'on a bien fait, même si elle garde un rôle sur la microangiopathie, etc. Mais là, franchement, le VEMS, dans des études qui ne montrent pas de diminution d'exacerbations, je n'ai toujours pas compris la valeur de ce paramètre intermédiaire. L'asthme, c'est tout de même une maladie sévère et surtout que là, cela s'adresse à des formes sévères, donc des gens qui vont en urgence, des gens qui sont hospitalisés, éventuellement de moins en moins, mais heureusement, des gens qui décèdent, c'est exceptionnel. Mais je ne comprends pas pourquoi on continue à travailler sur du VEMS, alors que l'on a des critères cliniques qui devraient être informatifs.

Dans la deuxième étude, l'exacerbation n'est pas significatif, et dans la première, c'est un *hazard ratio* à 0,85. Je ne vois pas l'intérêt de ces produits, d'autant que l'on a la possibilité de toute façon de faire des associations non fixes. On va surtraiter les patients. Je ne comprends pas la place de ces produits dans cette pathologie, alors que l'on a des critères cliniques qui devraient nous renseigner de manière beaucoup plus significative sur le service médical rendu de ces triples associations.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je suis totalement d'accord avec toi.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Effectivement, c'est ce que l'on a déjà discuté à plusieurs reprises, et pour lequel nous avons donné des SMR modérés au médicament qui est l'alternative, l'ENERZER BREEZHALER.

M. Guillot, membre de la CT.- Je sais bien. J'aimerais bien qu'un jour, on ait une réflexion de fond là-dessus, et que l'on en sorte, parce que c'est infernal.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Les deux dernières questions, puisque nous avons un expert qui nous attend après. François Lacoïn et Jean-Christophe.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Juste une question, parce que l'asthme, ce n'est tout de même pas que les exacerbations, même si je suis d'accord avec la remarque précédente. Mais chez ces patients qui peuvent avoir un spasme bronchique modéré, mais plus ou moins permanent, cela n'a-t-il pas un intérêt ? Parce qu'à la longue, on va avoir une dégradation de la fonction respiratoire chez ces patients. On dit toujours qu'il faut essayer de les ramener au maximum de leurs capacités de leur dilatation bronchique. Le critère de la crise aiguë, l'exacerbation aiguë n'est peut-être pas non plus un critère absolu.

M. Kouzan, membre de la CT.- Le VEMS a cessé d'être le *gold standard* dans les années 2000, quand on s'est rendu compte que les anti-L5, et même l'anti-IgE initialement, des médicaments qui étaient proposés dans les asthmes résistants aux traitements traditionnels, n'avaient quasiment aucune influence sur le VEMS, néanmoins avaient une influence majeure sur les exacerbations. C'est à partir de ce moment-là que les exacerbations sont devenues un critère. Après, il y a une forme de conservatisme, mais c'est très difficile de changer de paradigme. Surtout, comme effectivement Jean-Christophe l'écrit dans le tchat, c'est beaucoup plus facile d'avoir une différence avec un P significatif sur un petit VEMS, même si

c'est inférieur au minimum cliniquement pertinent que d'avoir des grandes études sur les exacerbations.

Pour répondre à ta question, est-ce que le VEMS, c'est nul ? En réponse, c'est vrai que c'est intéressant, mais cela ne résume pas à l'histoire de la maladie parce que l'inflammation joue un rôle non négligeable dans l'obstruction et d'avoir un médicament purement bronchodilatateur ne joue pas sur la pathologie de fond.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Je pensais plutôt à...

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois qu'il faut s'arrêter là, il faudrait que l'on puisse voter, maintenant. Il y a plusieurs questions. D'abord, le périmètre que tu as souligné MART, correspond-il à l'indication de l'AMM ? Oui, je pense, Serge ? Nous n'avons pas à discuter le périmètre ?

M. Kouzan, membre de la CT.- Le périmètre doit se restreindre en fonction du fait que dans les patients en palier 4 et 5, il y a une proposition de traitement préférentiel qui n'est pas impliqué dans ces protocoles. La taille de la population impliquée est plus restreinte. Cela répond-il à ta question ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- La question est de savoir si dans le vote que nous allons faire, nous votons pour la population que tu as définie toi, qui est une sous-population de l'indication, ce qu'il faudrait que l'on fasse un SMR dans cette population, un SMR miroir. Faut-il le faire ou pas ?

M. Kouzan, membre de la CT.- On peut dire qu'il n'y a pas de data sur l'autre population. En déduisons-nous que le SMR est insuffisant ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Claire, qu'en pensez-vous ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Ce n'est pas quelque chose que l'on avait précisé. Nous ne l'avons pas fait pour ENERZER, par contre, on l'avait précisé dans la stratégie thérapeutique parce que c'est une option préférentielle ? Comme le dit Serge. Nous n'étions pas allés jusque-là dans le SMR.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Deuxième question : amalgame-t-on la dose forte et la dose moyenne ou faut-il faire un vote différent pour la forte dose et la dose moyenne ? Nous avons pensé dans le Bureau que l'on faisait un vote commun.

M. Kouzan, membre de la CT.- Dans un, on a une réduction significative, dans l'autre, on a une réduction qui n'est pas significative.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On fait un vote commun, on prend en compte les deux. On mettra cela aussi dans la strate, on le mettra dans le dossier. C'est ce que l'on avait envisagé, mais on peut éventuellement faire différemment.

Nous avons un troisième sujet qu'il faut voter, c'est : prescription initiale pour le pneumologue, pour le spécialiste ou pas ?

Au Bureau, nous avons proposé de faire un vote commun, et nous avons proposé un SMR modéré et une ASMR V pour prendre en compte également que c'était la même option que nous avons faite pour l'ENERZER BREEZHALER, je pense.

Etes-vous d'accord pour voter cela ? ISP, non, SMR modéré, ASMR V et prescription spécialiste ou pas ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Michel, puis-je ajouter une précision sur l'ENERZER ? Sur la primo-prescription, il était écrit que vous recommandiez que cette primo-prescription soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois que c'est mieux.

Claire Brotons, pour la HAS.- Pour l'asthme c'était différent de la BPCO.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois que c'est mieux parce que cela permet de prendre en compte le fait que c'est une concertation. Ce serait mieux comme cela. Etes-vous d'accord avec cette proposition ? Vote ou pas ?

M. Kouzan, membre de la CT.- Oui. Cela me semble cohérent d'aligner sur le dernier dispositif que l'on a évalué.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien. On vote ISP, SMR, ASMR et d'accord ou pas pour la proposition de concertation avec le pneumologue.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, une abstention ; 16 voix pour un SMR modéré, 4 voix pour un SMR faible, une voix pour un SMR insuffisant ; 20 voix pour une ASMR V, une abstention et 21 voix pour la prescription concernée avec un spécialiste.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien. Merci. Faut-il l'adopter sur table ou l'on attend une rédaction, et se donne-t-on un peu de temps ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Pour nous, c'est bon on peut l'adopter sur table.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous pouvons l'adopter sur table, si vous êtes d'accord, Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- Pas de problème.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien.